

重症心肌炎的早期识别和救治*

袁璟¹

[摘要] 急性重症心肌炎(acute fulminant myocarditis, AFM)早期识别和救治是提高患者生存率和改善预后的关键。目前尚无明确的 AFM 诊断标准,近年研究显示,重视成人 AFM 的年龄分布、关注常见临床类型的特征性表现和针对性治疗、尽早采取改善血流动力学措施以及加强随访,对减少患者死亡有重要意义。

[关键词] 爆发性心肌炎;早期识别;治疗;死亡风险

DOI:10.13201/j.issn.1001-1439.2021.02.001

[中图分类号] R542.2 **[文献标志码]** C

Early recognition and emergency treatment for fulminant myocarditis

YUAN Jing

(Department of Cardiology, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan, 430022, China)

Corresponding author: YUAN Jing, E-mail: yhelen13@163.com

Summary Early recognition and emergency treatment is crucial for patients with acute fulminant myocarditis (AFM) to improve their prognosis. For now, there is no clear diagnostic criteria for AFM yet, recent studies showed that more attention should be paid to the age distribution, characteristic manifestations and specific treatments of different clinical subsets, the immediate correction of hemodynamic disorders, and the management of follow-up of AFM patients, which would be helpful to reduce the death risk of these patients.

Key words acute fulminant myocarditis; early recognition; treatment; death risk

急性重症心肌炎(acute fulminant myocarditis, AFM)又称为爆发性心肌炎,是急性心肌炎(acute myocarditis, AMC)的最严重类型,具有起病急、病情重、进展快、近期病死率高等特点,多发生于儿童和青壮年。虽然目前尚无明确流行病学数据,但有研究报道,在儿童患者中,AFM 占 AMC 的 10%~38%,存活率仅为 51.6%左右^[1-3];成人所占比例为 10%~29.4%,住院病死率可高达 18.2%~44%^[1-2,4]。最近,武汉协和医院心内科对 2011 年 1 月—2018 年 6 月住院的 586 例 AMC 患者资料进行回顾性分析^[5],结果发现其中 AFM 有 54 例(9.2%),11 例(20.4%)在入院后 5 d 内死亡,对患者生命构成严重威胁。AFM 早期识别和救治是提高患者生存率和改善预后的关键。

1 成人 AFM 患者年龄分布

对于儿童 AMC,最近芬兰国家多中心注册研究^[6]和德国 MYKKE 研究^[7]均显示,住院患者平均发病年龄为 13 岁或 14 岁,且 >65% 为男性,6~15 岁男性发病率高。而在 ≥16 岁的患者中, Kytö 等^[8]对芬兰 29 家医院的 3198 例心肌炎住院患者

调查研究发现,其发病年龄为 33 岁(IQR 23~50 岁),男性多见(HR 3.11;95%CI 2.87~3.38, $P < 0.0001$),且好发于 16~20 岁,女性则常见于 56~60 岁,认为性激素水平可能与发病差异有关。最近研究对来自欧美和日本的 16 家医院、经心内膜心肌活检(endocardial myocardial biopsy, EMB)确诊的 220 例 AMC 合并有左室功能异常的患者资料分析后发现,165 例 AFM 与 55 例非暴发性急性心肌炎(NFM)发病年龄无明显差异,约为 42 岁(IQR 27~57 岁),女性 46.3%^[7];武汉协和医院 54 例 AFM 患者中,平均发病年龄 34 岁(IQR 13~70 岁),女性 55.5%,13~19 岁和 40~49 岁均为患者好发年龄阶段^[5],中年人亚健康状态可能是 AFM 发病的重要影响因素。

2 临床表现

AFM 主要临床表现包括心源性休克(48.1%)、急性重症心力衰竭(心衰,14.8%)、恶性心律失常(33.4%)和猝死,后者多发生于青少年,部分患者可能在院外猝死而不能确诊,另有极少数以心包填塞为首发症状^[5,9]。患者常有前驱感染(AFM:NFM;72.7%:57.4%, $P = 0.042$)、呼吸困难、胸痛、晕厥等表现,病情可在 24~48 h 内急剧恶化,出现呼吸和(或)肝肾等多器官功能衰竭^[9-10]。

*基金项目:国家自然科学基金面上项目(No:81770378)

¹华中科技大学同济医学院附属协和医院心内科(武汉,430022)

通信作者:袁璟, E-mail: yhelen13@163.com

3 诊断与鉴别诊断

目前 AFM 尚无明确诊断标准,国内外指南或共识主要依据严重心脏表现和以下检查方法:①血液生物学:心肌坏死标记物 cTnI/T 显著升高;CK-MB 和 CK 升高可能为早期线索;虽然 ITAMY 研究显示,385/386 例 AMC 患者出现 ESR 和 CRP 的升高,然而二者正常也不能排除心肌炎的存在^[11]。②心脏影像学:心肌磁共振成像(LGE-CMR, Lake-Louise 标准)对诊断 AMC 有重要价值,但只适用于病情稳定的 AFM 患者;心脏超声心动图有助于观察心脏结构和功能的动态变化,尤其是出现血流动力学恶化时,但对诊断无特异性。③心肌组织病理学:EMB 是确诊心肌炎的金标准,心肌免疫组化和分子生物学检测(如病毒基因)所提示的潜在病因及炎性细胞浸润类型对于心肌炎的针对性治疗和预后有重要意义。2020AHA 科学声明不推荐 EMB 作为 AMC 患者的常规检查,但对于难治性或不明原因的 AFM 应尽早施行^[10]。

由于 AFM 病情变化迅速,大多数患者不能及时进行 CMR 和 EMB 检查,因此临床上普遍依据 2013ESC 诊断标准^[12];在 AMC 发生基础上,短期内出现生命体征不稳定,需要应用正性肌力药、血管活性药和(或)机械循环辅助装置(mechanical circulatory support, MCS)治疗。鉴别诊断除了急性冠状动脉综合征,应注意排除败血症或感染性休克所导致的心肌损伤。

4 常见临床类型

根据病因、心肌组织病理学和临床表现的不同,AFM 有以下 4 种常见类型^[10]:①暴发性淋巴细胞性心肌炎(fulminant lymphocytic myocarditis, FLM):多为嗜心肌病毒感染所致;心肌组织中有弥漫性淋巴细胞浸润和心肌坏死;患者可发生胸痛、急重症心衰和心源性休克,出现心电传导异常或室性心律失常,甚至心源性猝死(sudden cardiac death, SCD);治疗上,加强循环支持处理,防止发生多器官功能衰竭,有研究显示在心肌病毒基因检测(一)时,激素可能有效。②巨细胞性心肌炎(giant cell myocarditis, GCM):具体病因不详,与遗传、感染和免疫因素均可能有关,其中 20%~25% 患者合并有自身免疫病;心肌组织有大量炎性细胞浸润,包括巨核细胞(1~2 周后出现)、嗜酸粒细胞、单核细胞和巨噬细胞,心肌有明显水肿和大面积坏死;常表现为急重症心衰、显著心电传导异常和(或)恶性室性心律失常,甚至 SCD;患者确诊后,需要尽快大剂量激素联合环孢霉素和硫唑嘌呤等免疫抑制剂治疗;③急性坏死性嗜酸粒细胞性心肌炎(acute necrotizing eosinophilic myocarditis, ANEM):患者多有近期病毒感染或使用新药史;心肌组织有广泛的单个核细胞和嗜酸粒细胞等浸润,心肌发生坏死和

纤维化,电镜下可观察到嗜酸粒细胞脱颗粒,颗粒中含有的过氧化物酶、主要碱性蛋白、阳离子蛋白和乙二醇二硝酸酯等均具有细胞毒性,损伤心肌;常表现为急性心衰或心源性休克,有时类似限制型心肌病或 ST 段抬高型心肌梗死(STEMI),易形成心腔内血栓,但患者外周血嗜酸粒细胞不一定升高;治疗上应尽快去除药敏因素、使用大剂量激素,同时抗凝、加强循环支持、尽早完善冠状动脉造影和 EMB 等检查。④免疫检查点抑制剂相关的心肌炎(immune checkpoint inhibitor associated myocarditis, ICI-myocarditis):由新型抗肿瘤药物介导;心肌组织有大量 T 淋巴细胞和巨噬细胞浸润,心肌坏死;一项纳入 101 例患者的观察研究报告,患者在暴露于 ICIs 治疗 27 d 后,就可能出现早期症状,常表现为急性心衰、房颤以及心源性休克,如不及时处理,病死率可高达 46%^[13];治疗上,立即停用抗肿瘤药物,使用大剂量激素,加强心肌保护,必要时使用 MCS。

GCM 的危害性明显高于 ANEM 和 FLM,其 60 d 和 3 年病死率分别为 62.5%、26.3%、21.0% 和 81.3%、37.3%、39.3%^[9]。

5 治疗

AFM 的治疗原则:尽快纠正血流动力学异常、维持正常心肌灌注和输出;尽可能挽救受损心肌,减少病死率;尽量保证康复后有正常心脏功能。

具体措施包括:①一般紧急治疗方法如吸氧、卧床休息、生命体征和有创血流动力学监测等。②血管活性药物:推荐短期使用去甲肾上腺素/多巴胺抗休克、升压、增加心肌收缩力、维持重要脏器灌注。注意:因 AFM 心肌损伤严重,血压不要求绝对正常,维持于 80~90/50~60 mmHg(1 mmHg = 0.133 kPa)达有效灌注即可;补液量 < 30~50 ml · kg⁻¹ · d⁻¹。③抗心衰药物:依据最新心衰指南治疗。注意控制出入量,尽快使用 RAAS 拮抗剂,短期使用正性肌力药物。④抗心律失常药物及猝死的防治:根据最新心律失常和装置植入指南进行治疗,ICD 植入应推迟至急性期以后应用。⑤免疫抑制剂-糖皮质激素:虽在心肌炎早期使用有促进病毒复制的争议,但其对 AFM 具有抗休克、保护心肌细胞和改善心电传导功能。其治疗 AFM 的适应证:发生心源性休克;新出现高度房室传导阻滞或病窦综合征;难治性心衰/严重心律失常。用法:甲泼尼龙 20~40 mg/d 静脉输注,逐渐减量,总使用 < 7~14 d。注意:尽早、足量、短期使用,如使用 7 d 无效则应停用;使用 2 周后高度房室传导阻滞或病窦仍未恢复,则可考虑植入永久起搏器。主要不良反应:应激性溃疡、感染扩散、糖脂代谢异常等。⑥大剂量静脉补充 Vit C:抗氧化应激、减少炎症损伤和抑制细菌增殖等^[14]。用法:0.1 g ·

kg⁻¹ · d⁻¹ 静脉输注 5~10 d。注意:尽早、短期、静脉使用;病情缓解后改为口服 VitC 0.1~0.2 g Tid。不良反应:坏血病、腹泻、泌尿系结石、抑制 VitB₁₂ 吸收等。⑦静脉注射人血丙种球蛋白:抑制炎症反应,减少免疫损伤。有一定益处,但也存在争议,为非劣性疗效^[15];尤其适用于合并有细菌感染者。用法:0.4 g · kg⁻¹ · d⁻¹ 静脉滴注 3~5 d。禁忌证:过敏者;有 IgA 抗体的选择性 IgA 缺乏者;高热。不良反应:主要为过敏和发热。⑧抗病毒治疗:主要用于疾病的早期,但一般抗病毒药物不能进入细胞,因而无效。干扰素在抗病毒治疗心肌炎和心肌病方面已取得不少进展^[16],但是不良反应也较多,不推荐治疗 AFM。⑨中药黄芪:不仅有抑制心肌 CVB 复制作用,还可以调节机体免疫、增加心肌收缩力,安全性较高。建议尽早使用:黄芪注射液 20 g/d 静脉输注,2 周后改用黄芪口服液 10 g Tid 服用 3 个月。⑩保护心肌、改善心肌细胞能量代谢:辅酶 Q10 10~20 mg Tid;曲美他嗪片 20 mg Tid 或 35 mg Bid,疗程 1~3 个月;早期使用极化液、1,6-二磷酸果糖也可以减少心肌细胞损伤。⑪血液净化(CRRT):适用于 AFM 合并有难治性心衰和(或)肾功能衰竭及内环境紊乱,尤其是肾功能衰竭+重症感染。⑫MCS:包括 IABP、ECMO 等,尤其近年 ECMO 在治疗 AFM 方面取得重要进展,AFM 患者使用 ECMO 后住院生存率可达 56%~87.5%^[17]。如以上疗效差,可考虑进行植入左心室辅助装置或心脏移植。

6 远期预后

2000 年,McCarthy 曾发表回顾性研究,追踪随访 15 例 AFM 患者 11 年后,发现其生存率明显高于 NFM 患者(93% : 45%, $P=0.05$)^[18],因而一度认为 AFM 在急性期存活后,长期预后良好。然而该研究样本量小、未纳入 GCM 和 ANEM、所有患者(包括 NFM)的 LVEF 均 < 40%。随着近些年心衰和心律失常治疗用药以及 MCS 技术的飞速发展,最近 Ammirati 观察随访 34 例 AFM 患者(同样排除 GCM 和 EM)9 年后报道,其长期预后仍然较 NFM 差:生存率 64.5% : 100% ($P < 0.0001$);追踪 165 例 AFM 和 55 例 NFM 患者 60d 及 7 年病死率分别为 28% : 1.8% ($P=0.0001$) 和 47.7% : 10.4% ($P < 0.0001$)^[9]。

由此可见,应重视 AFM 患者的识别和随访。如果长期(数周甚至数月)记录到心肌酶的升高,和(或)左和(或)右心室功能持续下降,患者应重新住院、评估,必要时进行 EMB 和基因检测。

参考文献

[1] Sharma AN, Stultz JR, Bellamkonda N, et al. Fulminant myocarditis: epidemiology, pathogenesis, diagnosis, and management [J]. Am J Cardiol, 2019, 124

(12):1954-1960.

- [2] Ammirati E, Veronese G, Bottiroli M, et al. Update on acute myocarditis [J]. Trends Cardiovasc Med, 2020, S1050-1738(20):30079-7.
- [3] Matsuura H, Ichida F, Saji TM, et al. Clinical features of acute and fulminant myocarditis in children-2nd Nationwide Survey by Japanese Society of Pediatric Cardiology and Cardiac Surgery [J]. Circ J, 2016, 80: 2362-2368.
- [4] Ammirati E, Cipriani M, Lilliu M, et al. Survival and left ventricular function changes in fulminant versus nonfulminant acute myocarditis [J]. Circulation, 2017, 136(6):529-545.
- [5] Yang H, Lu Y, Yang H, et al. Clinical characteristics and treatment effects of astragalus injection in non-pediatric patients with acute fulminant myocarditis [J]. Medicine(Baltimore), 2020, 99(48):e23062.
- [6] Arola A, Pikkarainen E, Sipila JO, et al. Occurrence and features of childhood myocarditis: a nationwide study in Finland [J]. J Am Heart Assoc, 2017, 6(11): e005306.
- [7] Schubert S, Opgen-Rhein B, Boehne M, et al. Severe heart failure and the need for mechanical circulatory support and heart transplantation in pediatric patients with myocarditis: Results from the prospective multi-center registry "MYKKE" [J]. Pediatr Transpl, 2019, 23(7):e13548.
- [8] Kytö V, Sipilä J, Rautava P. The effects of gender and age on occurrence of clinically suspected myocarditis in adulthood [J]. Heart, 2013, 99(22):1681-1684.
- [9] Ammirati E, Veronese G, Brambatti M, et al. Fulminant versus acute nonfulminant myocarditis in patients with left ventricular systolic dysfunction [J]. J Am Coll Cardiol, 2019, 74(3):299-311.
- [10] Kociol RD, Cooper LT, Fang JC, et al. Recognition and initial management of fulminant myocarditis: a scientific statement from the American Heart Association [J]. Circulation, 2020, 141(6):e69-e92.
- [11] Aquaro GD, Perfetti M, Camastra G, et al. Cardiac MR with late gadolinium enhancement in acute myocarditis with preserved systolic function: ITAMY Study [J]. J Am Coll Cardiol, 2017, 70(16):1977-1987.
- [12] Caforio AL, Pankuweit S, Arbustini E, et al. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases [J]. Eur Heart J, 2013, 34(33):2636-2648.
- [13] Moslehi JJ, Salem JE, Sosman JA, et al. Increased reporting of fatal immune checkpoint inhibitor-associated myocarditis [J]. Lancet, 2018, 391(10124):933.
- [14] Oudemans-van Straaten HM, Spoelstra-de Man AM, de Waard MC. Vitamin C revisited [J]. Crit Care, 2014, 18(4):460.

• 综述 •

表观遗传学在扩张型心肌病中的研究进展*

沈丽娟¹ 陆曙¹ 孔令晶¹ 杨葛魏² 邢清敏¹

[摘要] 扩张型心肌病(dilated cardiomyopathy,DCM)是以扩大的心室和收缩功能障碍为特征的一种心脏病。DCM 在所有心肌病中发病率最高,是一种严重威胁人类健康与生命的重大慢性病。DCM 的病因及发病机制未完全明确,亦无特效药物及方法。因此,探寻 DCM 新的发病机制,从而寻找新的治疗方法和药物靶点,对临床救治具有重大意义。表观遗传学是不改变基因序列而引起的细胞表型和基因表达的可遗传改变,并受基因与环境相互作用的影响。本文将从 DNA 甲基化、组蛋白修饰、染色质重塑和非编码 RNA 等 4 个主要表观遗传学角度,综述 DCM 表观遗传学领域的一些新进展,为诊治 DCM 提供潜在的新途径。

[关键词] 扩张型心肌病;表观遗传学;DNA 甲基化;组蛋白;非编码 RNA

DOI:10.13201/j.issn.1001-1439.2021.02.002

[中图分类号] R542.2 **[文献标志码]** A

Recent advances of epigenetics in dilated cardiomyopathy

SHEN Lijuan¹ LU Shu¹ KONG Lingjing¹ YANG Gewei² XING Qingmin¹

(¹Wuxi Affiliated Hospital of Nanjing University of Chinese Medicine, Wuxi, Jiangsu, 214071, China; ²Nanjing University of Chinese Medicine)

Corresponding author: LU Shu, E-mail: 21045659@qq.com

Summary Dilated cardiomyopathy(DCM) has the highest morbidity among all the cardiomyopathies which was characterized by enlarged ventricle and loss of systolic function. DCM is a serious chronic disease which seriously threatens human health. The etiology and pathogenesis of DCM are not completely clear, and there is no specific treatment drugs and methods. Therefore, it is great important for clinical treatment to explore the new pathogenesis of DCM and find new treatment methods and drug targets. Epigenetics does not involve the changes of genetic sequences but focuses on the stable inheritance of genes in different individuals. It is affected by the interaction between genes and environments. We present some of the recent progress in the field of epigenetics in DCM by focusing on the three major epigenetic modifications, that is, DNA methylation, histone modification, chromatin remodeling, and noncoding RNAs which have the promise to yield potential new avenues for more effective treatment of the disease.

Key words dilated cardiomyopathy; epigenetics; chromatin; DNA methylation; histone modification; non-coding RNAs

扩张型心肌病(dilated cardiomyopathy,

DCM)是心源性猝死和心力衰竭的重要病因,也是世界范围内儿童和成人需要接受心脏移植的主要原因之一,预后较差^[1-2]。我国 DCM 发病率为 19 / 10 万,病死率高达 42.24%^[3]。根据表现谱系的临床和遗传学证据,DCM 可以分为家族性和非家族性。DCM 的发病机制主要与基因突变、感染、药物和中毒等有关,20%~35%的 DCM 患者具有典型

*基金项目:江苏省自然科学基金面上项目(No: BK20201141);江苏省中医药管理局领军人才培养(No: SLJ0217);无锡市 2019 年度“太湖人才计划”国际国内顶尖医学团队(No:锡组通【2019】68 号);无锡市“双百”中青年医疗卫生拔尖人才(No:BJ2020067)

¹南京中医药大学无锡附属医院(江苏无锡,214071)

²南京中医药大学

通信作者:陆曙,E-mail:21045659@qq.com

[15] Isogai T, Yasunaga H, Matsui H, et al. Effect of intravenous immunoglobulin for fulminant myocarditis on in-hospital mortality: propensity score analyses[J]. J Card Fail, 2015, 21(5): 391-397.

[16] Kühl U, Lassner D, Von Schlippenbach J, et al. Interferon-Beta improves survival in enterovirus-associated cardiomyopathy[J]. J Am Coll Cardiol, 2012, 60(14): 1295-1296.

[17] Lorusso R, Centofanti P, Gelsomino S, et al. Venoarte-

rial extracorporeal membrane oxygenation for acute fulminant myocarditis in adult patients: a 5-Year multi-institutional experience[J]. Ann Thorac Surg, 2016, 101(3): 919-926.

[18] McCarthy RE, Boehmer JP, Hruban RH, et al. Long-term outcome of fulminant myocarditis as compared with acute (nonfulminant) myocarditis[J]. N Engl J Med, 2000, 342(10): 690-695.

(收稿日期:2020-12-23)